

**DIEGO CALLAI SCHUH**

**INTOXICAÇÕES E EXPOSIÇÕES POR PARACETAMOL**  
**ANÁLISE DE SEIS ANOS DE REGISTROS DO CENTRO DE INFORMAÇÕES**  
**TOXICOLÓGICAS DE SANTA CATARINA – CIT/SC**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina, como requisito para a  
conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina.**

**Florianópolis**  
**Universidade Federal de Santa Catarina**  
**2007**

**DIEGO CALLAI SCHUH**

**INTOXICAÇÕES E EXPOSIÇÕES POR PARACETAMOL**  
**ANÁLISE DE SEIS ANOS DE REGISTROS DO CENTRO DE INFORMAÇÕES**  
**TOXICOLÓGICAS DE SANTA CATARINA – CIT/SC**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para a conclusão do Curso de Graduação em Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopez Pereima**  
**Professor Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marlene Zannin**

**Florianópolis**  
**Universidade Federal de Santa Catarina**  
**2007**

*Aos meus avós Arnaldo e Maria,  
Licindo e Vali.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Deus Pai, Deus Filho e Deus Espírito Santo, obrigado por Vosso amor, Vossa misericórdia, Vosso sopro que nos dá a vida e Vossos dons que nos capacitam. Sem o Senhor, quão vazio eu seria.

Aos meus pais e irmãs, que tantos sacrifícios fizeram para que eu(nós) pudesse(mos) chegar até aqui, vocês são maravilhosos.

A você, Sarah, que tantas vezes fica a minha espera nesses plantões e passagens de visita que parecem não ter fim. Amo você, pra sempre, mais dois.

A minha tia Dulci e meu primo Douglas, obrigado por terem me acolhido como um filho e irmão por quase nove anos em vossa casa.

Aos meus amigos de Mondaí, companheiros de todas as horas.

A todos os professores que tive nessa longa jornada, que iniciou com minha mãe no jardim de infância e que nunca acabará. Obrigado pela dedicação, amor e competência.

A todos que de uma forma ou de outra se envolveram com a elaboração deste trabalho, em especial ao CIT/SC e a Professora Doutora Marlene Zannin pelo belo trabalho desenvolvido ao longo de tantos anos.

## RESUMO

**Introdução:** Seguro em doses terapêuticas, em doses tóxicas o paracetamol pode levar à necrose hepatocelular. As intoxicações por paracetamol vêm crescendo no Brasil e no mundo, sendo a principal causa de falência hepática fulminante no ocidente.

**Objetivos:** Analisar o perfil das intoxicações por paracetamol registradas no CIT/SC, de janeiro de 2001 a dezembro de 2006.

**Métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo, transversal, com análise das intoxicações e exposições por paracetamol registradas no CIT/SC.

**Resultados:** Registrados 520 casos no período, sendo 398 (76.54%) intoxicações e 122 (23.46%) exposições. A circunstância mais freqüente foi a acidental (230 casos, 44.23%), principalmente de um a quatro anos (194 casos, 84.35%), com predomínio de mulheres (129 casos, 56.09%). A segunda circunstância mais freqüente foi a tentativa de suicídio (224 casos, 43.08%), a maioria entre 10 e 39 anos (200 casos, 89.29%), principalmente mulheres (168 casos, 75%). As outras circunstâncias foram: erro de administração (28), auto-medicação (19), uso terapêutico (11), uso indevido (quatro), abuso (dois), outra (um) e desconhecida (um). Os principais sintomas foram: sonolência (104 casos), vômitos (62), náuseas (32) e dor abdominal (34). Contudo, 233 pacientes (44.80%) permaneceram assintomáticos. O antídoto N-acetil-cisteína foi utilizado em 98 pacientes. Não houve óbitos.

**Conclusões:** O número de registros de intoxicações por paracetamol vem aumentando ano a ano. As principais circunstâncias são a acidental, em crianças, e a tentativa de suicídio, em adultos jovens, com predomínio de acidentes leves e moderados. Orientações adequadas e medidas preventivas se fazem necessárias para evitar o constante aumento no registro de intoxicações por paracetamol.

## ABSTRACT

**Background:** The acetaminophen is a safe medicine when used in therapeutical doses, but in toxic doses may lead to a hepatic cell necrosis. The occurrence of acetaminophen poisoning has been increasing, being the main one cause of sudden hepatic bankruptcy at the occidental world. The same trend is also occurring in Brazil.

**Objectives:** To analyze the profile of acetaminophen poisoning registered at CIT/SC, from January 2001 till December 2006.

**Method:** Descriptive, retrospective and transversal study, with an analysis of the acetaminophen poisonings and expositions registered at CIT/SC.

**Results:** There were registered 520 cases in this period of time, 398 (76.54%) poisonings and 122 (23.46%) expositions. The individual accidents were the most frequent circumstance (230 cases, 44.23%), mainly from one to four years old (194 cases, 84.35%), with a major number of women (129 cases, 56.09%). The suicide attempts were the second most frequent circumstance (224 cases, 43.08%), mainly from 10 to 39 years old (200 cases, 89.29%), mostly women (168 cases, 75%). The other circumstances were: therapeutic error (28), self-medication (19), therapeutical use (11), wrong using (four), abuse (two), other causes (one) and unknown (one). The mainly symptoms were: sleepiness (104 cases), vomits (62), nauseas (32) and abdominal pain (34); however, 233 patients (44.80%) remained without any symptoms. The antidote N-acetylcysteine was used in 98 patients. There weren't any deaths.

**Conclusions:** The record number of acetaminophen poisonings has been increasing year after year. The mainly circumstances are the individual accidents with children and the suicide attempts in young adults, with predominance of light and moderate accidents. Proper orientation and preventive measures are necessary to avoid the constant increasing registers of acetaminophen poisoning.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 –</b>	Metabolismo do Paracetamol.....	4
<b>Figura 2 –</b>	Distribuição dos casos de intoxicação ou exposição por paracetamol registrados no CIT/SC no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2006, segundo o sexo dos pacientes.....	14
<b>Figura 3 –</b>	Distribuição de casos envolvendo intoxicações e exposições por paracetamol registrados no CIT/SC no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2006, segundo a idade do paciente.....	16
<b>Figura 4 –</b>	Distribuição dos casos de intoxicação e exposição registrados no CIT/SC no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2006, segundo a circunstância da ocorrência.....	17
<b>Figura 5 –</b>	Distribuição etária dos pacientes conforme a circunstância das intoxicações ou exposições registradas no CIT/SC no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2006.....	19
<b>Figura 6 –</b>	Distribuição dos casos de intoxicações ou exposições por paracetamol registrados no CIT/SC no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2006, segundo a sintomatologia relatada.....	21
<b>Figura 7 –</b>	Distribuição das intoxicações ou exposições por paracetamol registradas no CIT/SC no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2006, segundo o uso do antídoto NAC.....	21

## SUMÁRIO

RESUMO.....	iv
ABSTRACT.....	v
LISTA DE FIGURAS.....	vi
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO LITERÁRIA .....	2
2.1 Generalidades.....	2
2.2 Dose terapêutica e Mecanismo de ação.....	2
2.3 Toxicocinética.....	3
2.4 Toxocodinâmica.....	5
2.5 Manifestações clínicas.....	6
2.6 Exames complementares.....	7
2.7 Tratamento.....	7
2.7.1 Métodos para reduzir a absorção.....	7
2.7.2 Uso do antídoto NAC.....	8
3 OBJETIVO.....	9
4 MÉTODO.....	10
4.1 Desenho do estudo.....	10
4.2 Local do estudo.....	10
4.3 Coleta de dados.....	10
4.4 Critérios de inclusão e exclusão.....	11
4.5 Análise dos dados.....	12
5 RESULTADOS.....	13
6 DISCUSSÃO.....	23
7 CONCLUSÕES.....	30
8 REFERÊNCIAS.....	31
9 NORMA.....	36



## 1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos são responsáveis por muitas das intoxicações registradas no Brasil. Gandolfi (2006),<sup>1</sup> analisando as intoxicações registradas no estado de São Paulo desde 1998, verificou que 35.9% das intoxicações foram atribuídas a medicamentos. Quando avaliadas as tentativas de suicídio, os medicamentos são responsáveis por 62% dos registros no SINITOX.<sup>2</sup> Muitos são os medicamentos envolvidos em intoxicações, sendo o paracetamol um deles.

O paracetamol (acetaminofeno, *N*-acetil-*p*-aminofenol) é um fármaco do grupo da aspirina, utilizado por sua ação analgésica e antitérmica. Seu emprego na Medicina teve início com Von Mering, no ano de 1893. Mesmo com seu advento, foi apenas após 1949 que passou a se tornar popular.<sup>3</sup> No Brasil, seu uso e seu conhecimento pela população em geral teve início nos anos 80, passando a ser amplamente utilizado na década de 90.<sup>3,4</sup>

Intoxicações por paracetamol são um problema de saúde crescente em todo o mundo, sendo a principal causa de falência hepática fulminante no mundo ocidental.<sup>5,6</sup>

No Reino Unido, são consumidos, em média, 55 comprimidos de paracetamol por pessoa a cada ano e 48% de todas as intoxicações atendidas em hospitais britânicos são provocadas por paracetamol.<sup>7</sup> Nos Estados Unidos, as intoxicações por paracetamol lideram as causas de transplantes por falência hepática fulminante.<sup>8</sup>

Os pacientes mais acometidos nas intoxicações voluntárias são os jovens, do sexo feminino, costumando ser a sua primeira tentativa de suicídio.<sup>5,6,9</sup> Já os acidentes individuais têm as crianças menores de cinco anos como principais vítimas.<sup>10</sup>

No Brasil, ainda não existem dados precisos das intoxicações por paracetamol e de suas conseqüências, porém, elas vêm aumentando nos últimos anos.<sup>4</sup>

A ausência de dados epidemiológicos, a grande popularidade do medicamento, aliados ao desconhecimento das conseqüências de seu abuso, tanto por parte da população quanto de alguns profissionais da saúde, motivaram a realização deste trabalho.

## 2 REVISÃO LITERÁRIA

### 2.1 Generalidades

Sintetizado pela Johns Hopkins University, em 1877, o paracetamol, também chamado de acetaminofeno ou *N*-acetil-*p*-aminofenol, é um analgésico e antitérmico, cujo emprego na Medicina remete a von Mering em 1893.<sup>3, 11</sup>

Seu potencial analgésico e antitérmico assemelha-se ao dos antiinflamatórios não esteroidais, como a aspirina. No entanto, difere destes por apresentar fracas ações antiinflamatória, antiagregante plaquetária e gastrotóxica.<sup>3, 12</sup>

Sua popularização pode ser atribuída ao fato de ser bem tolerado, não apresentar muitos dos efeitos colaterais dos salicilatos (como os sangramentos digestivos, por exemplo) e a possibilidade de aquisição sem prescrição médica.<sup>3</sup>

O fármaco está disponível em variadas composições, apresentações e concentrações. Pode ser adquirido de forma isolada ou em associações, como nos compostos para alívio dos sintomas gripais, relaxantes musculares, anti-espasmódicos ou associado a outros analgésicos. A apresentação pode ser na forma de comprimidos, drágeas ou soluções de uso oral. A concentração do fármaco varia conforme a apresentação, como em soluções de 100 ou 200mg/ml, comprimidos de 500 ou 750mg, dentre outras, bem como pela presença ou não de fármacos associados.<sup>10</sup> Possui mais de 200 apresentações comerciais.<sup>13</sup>

### 2.2 Dose Terapêutica e Mecanismo de Ação

A dose terapêutica convencional varia de 325 a 1.000mg em adultos, não ultrapassando 4.000mg ao dia. Nas crianças, pode-se utilizar uma dose de 10mg/kg, não administrando mais que 5 doses em 24 horas.<sup>3</sup>

Mesmo com a experiência de mais de cem anos no uso do paracetamol para alívio da dor e da febre, o completo entendimento de seu mecanismo de ação ainda não é conhecido.<sup>11, 12, 14-18</sup> Sabe-se que o paracetamol atua na cicloxigenase (COX), levando-a a uma forma oxidada cataliticamente inativa. Tal atuação é inibida na presença de grandes concentrações

de peróxidos. Como o sistema nervoso central apresenta baixas concentrações de peróxidos, estariam justificados os seus efeitos analgésicos e antipiréticos através de uma ação direta no sistema nervoso central, assim como seu fraco efeito antiinflamatório estaria explicado, pois os peróxidos estão elevados no local da inflamação.<sup>12</sup>

Essa COX relacionada à ação do paracetamol no sistema nervosa central foi denominada COX 3, pois acreditava-se que fosse uma nova forma de COX, diferente das COX 1 e 2 já conhecidas. Tal hipótese foi sugerida após a descoberta dessa, por assim dizer, nova COX, no cérebro de caninos. Contudo, pesquisas posteriores refutaram tal denominação, passando ela a ser considerada uma variante da COX 1. Não há, atualmente, nenhuma evidência concreta da existência de um terceiro gene independente de COX.<sup>12, 15</sup>

### 2.3 Toxicocinética

A absorção do paracetamol após sua administração oral depende do tempo de esvaziamento gástrico, sendo absorvido no intestino delgado de forma rápida e praticamente total. A concentração plasmática atinge o pico em cerca de 30 a 60 minutos e a meia vida é de cerca de 2 horas após a ingestão de doses terapêuticas. Tais valores são prolongados nas *overdoses*, havendo uma correlação direta com a dose ingerida.<sup>3, 19</sup>

Após a absorção intestinal, o paracetamol é transportado pelo sangue, com ligação variável às proteínas plasmáticas, atingindo valores menores (20-50%) nas intoxicações agudas. É distribuído nos mais variados líquidos corporais, de forma relativamente uniforme. Apresenta capacidade de atravessar a barreira hemato-encefálica, bem como a barreira placentária, onde é metabolizado pelos hepatócitos fetais.<sup>11, 15, 20</sup>

Em doses terapêuticas, a maior parte do paracetamol sofre glicuronidação ou sulfatação e, assim, pode ser eliminado através de excreção renal ou biliar, conjugado com ácido glicurônico ou sulfato. Apenas uma pequena porção é metabolizada pelo sistema microsomal P450 e produz N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI), que rapidamente é conjugada com glutathione para posterior excreção. Através da eliminação renal, 90 a 100% do fármaco ingerido em doses terapêuticas são encontrados na urina durante o primeiro dia de uso.<sup>14, 21, 22</sup>

O metabolismo do paracetamol é apresentado na figura 1.

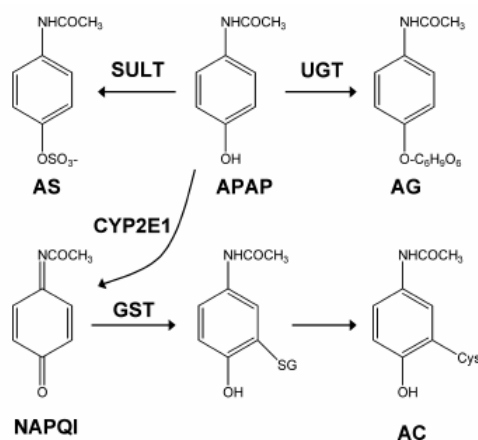


Fig. 1. Metabolism of Acetaminophen

Acetaminophen is metabolized by cytochrome P450 2E1 to the toxic metabolite *N*-acetyl-*p*-benzoquinone-imine, which is conjugated by glutathione to cysteine metabolites. APAP; acetaminophen, AS; acetaminophen sulfate, AG; acetaminophen glucuronide, NAPQI; *N*-acetyl-*p*-benzoquinone-imine, AC; acetaminophen cysteine metabolites, SULT; sulfotransferase, UGT; UDP-glucuronosyltransferase, GST; glutathione S-transferase, CYP2E1; cytochrome P450 2E1.

**Figura 1** – Metabolismo do Paracetamol  
**Fonte:** Shinoda et al (2007).<sup>18</sup>

O sistema microsomal hepático P450 é composto por uma série de monoxigenases que oxidam compostos endógenos e exógenos. A oxidação e conjugação de xenobióticos geralmente liberam derivados inertes, porém, em alguns casos, são produzidos metabólitos eletrofílicos altamente reativos. Tais metabólitos podem reagir com proteínas, RNA e DNA, resultando em toxicidade celular. A parcela de paracetamol metabolizada pelo sistema P450 é convertida em um metabólito quinona, a *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPQI), que pode produzir espécies reativas do oxigênio e outros compostos. Para evitar o dano celular, a NAPQI é neutralizada pela glutatona *S*-transferase através da conjugação com glutatona, podendo assim ser eliminada.<sup>22</sup>

A uridino glicuroniltransferase (UGT) é uma superfamília que reconhece uma série de grupos funcionais e utiliza um substrato em comum, o ácido uridínico 5-difosfato-glicurônico (UDP-glicurônico), em suas reações de conjugação. É dividida em duas famílias (UGT1 e UGT2) e três sub-famílias (UGT1A, UGT2A, UGT2B), estas possuem uma série de proteínas ativas. As formas UGT 2B15, 1A1, 1A6 e 1A9 estão envolvidas na metabolização do paracetamol. A reação de glicuronidação por elas exercida transfere ácido glicurônico do

ácido UDP-glicurônico para o paracetamol, o paracetamol conjugado com ácido glicurônico é um composto que pode então ser excretado.<sup>23, 24</sup>

A superfamília das sulfotransferases (SULT) é composta por enzimas que catalisam a conjugação do sulfato com substâncias endógenas e exógenas. Os seres humanos possuem 11 diferentes SULTs, dentre elas, a SULT 1A1. Esta é uma fenol sulfotransferase que, preferencialmente, catalisa a sulfatação de pequenos fenóis planos, como o paracetamol. Após a conjugação com o sulfato, o paracetamol é excretado.<sup>25, 26</sup>

## 2.4 Toxidinâmica

Reações adversas não são comuns com o uso terapêutico de paracetamol. Porém, doses maiores que 140mg/kg ou 7,5g são consideradas tóxicas, podendo desencadear necrose centro-lobular severa e, por vezes, fatal. Excedida a dose terapêutica, as vias da sulfatação e da glicuronidação ficam saturadas, resultando em aumento da produção de NAPQI por meio do sistema P450 e conseqüente aumento do consumo de glutathione, que, nas grandes ingestas, tem seus níveis hepáticos reduzidos em 90%.<sup>27, 28</sup>

Um dos mecanismos de lesão hepática é por ligações covalentes da NAPQI, que está em excesso após o consumo da glutathione, com proteínas celulares fundamentais. Sinalizações celulares primárias são atingidas, com alterações mitocondriais e conseqüente diminuição da produção de energia. Outras sinalizações celulares primárias acometidas são as proteínas envolvidas no equilíbrio iônico. A perda deste equilíbrio por parte das mitocôndrias ou do núcleo leva ao aumento do  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico e mitocondrial, à ativação de proteases e endonucleases e a lesões no DNA. O resultado é a perda da ativação ou função, com eventual morte ou lise celular.<sup>28, 29</sup>

O estresse oxidativo é outra forma de indução de hepatotoxicidade. Através do aumento da NAPQI, a glutathione passa a estar em baixas concentrações, já que é utilizada na conjugação com a NAPQI. Isso faz com que a glutathione peroxidase passe a ter sua atividade diminuída, resultando no acúmulo de peróxidos. O estresse oxidativo também pode ocorrer em conseqüência de uma via de co-produção de radical superóxido e peróxido de hidrogênio, estes decorrentes do ciclo redox entre o radical semiquinona do paracetamol e a NAPQI.<sup>7, 28</sup> Contudo, o mecanismo exato de lesão hepática permanece incerto, ainda não sendo completamente compreendido.<sup>30</sup>

Outro local de lesão é o rim, levando a insuficiência renal aguda. A lesão renal geralmente está associada à lesão hepática, principalmente nas intoxicações graves. O paracetamol leva a alterações na hemodinâmica renal e no funcionamento dos túbulos renais, sendo as células tubulares proximais fortemente afetadas. Em caso de acometimento renal, costuma-se observar dor refratária, proteinúria e hematúria de 36 a 48 horas após a intoxicação.<sup>13, 31</sup>

Os pulmões também podem ser afetados, estando associados a um pior prognóstico. A injúria pulmonar aguda está relacionada com a falência hepática fulminante. O mecanismo de lesão pode ser por um efeito citotóxico direto dos metabólitos do paracetamol no pulmão ou resultado do aumento da pressão intracraniana. A significativa relação entre o desenvolvimento de problemas pulmonares, cerebrais e circulatórios sugere um mecanismo comum de lesão.<sup>32</sup>

As intoxicações com Paracetamol podem ocasionar também distúrbios cardiovasculares, neurológicos, gastrointestinais, hidroeletrólíticos, ácido-básicos e endócrinos.<sup>13</sup>

## **2.5 Manifestações Clínicas**

A apresentação clínica do paciente intoxicado com paracetamol é variável, sendo que muitas manifestações podem ser decorrentes das medicações utilizadas concomitantemente.<sup>6</sup> Os sintomas decorrentes do paracetamol são tipicamente divididos em quatro fases:

- Fase 1: A vítima apresenta anorexia, náuseas, vômitos, mal-estar e diaforese.
- Fase 2: Os sinais da primeira fase se resolvem, sendo substituídos por dor no quadrante superior direito do abdome, hepatomegalia e oligúria em alguns pacientes. As enzimas hepáticas e a bilirrubina se elevam e o tempo de protrombina se prolonga.
- Fase 3: O mal-estar, as náuseas, a anorexia e os vômitos reaparecem, juntamente com sinais de falência hepática, incluindo icterícia, hipoglicemia, coagulopatia e encefalopatia. Falência renal e miocardiopatia também podem se desenvolver.
- Fase 4: Associada a recuperação ou progressão para morte por falência hepática completa, ocorrendo cinco a dez dias após o início do quadro. O paciente pode apresentar depressão do sistema nervoso central, choque, hiponatremia e acidose metabólica.<sup>4, 33</sup>

## 2.6 Exames Complementares

**Dosagem Sérica do Paracetamol:** A obtenção da amostra deve ser efetuada 4 horas após a ingestão, pois coletas anteriores podem não refletir a total absorção, não podendo ser considerados como parâmetro para tratamento e prognóstico. Valores obtidos entre 4 e 16 horas são preditivos do potencial de hepatotoxicidade. Após a obtenção do nível sérico, este deve ser colocado no nomograma de Rumack-Metthew, onde é analisado em função do tempo entre a ingestão e a coleta do exame.<sup>13</sup>

**Transaminases:** A alanina aminotransferase (ALT) e a aspartato aminotransferase (AST) começam a se elevar horas após a ingestão, atingindo comumente níveis maiores que 10.000UI/L.<sup>13</sup>

**Bilirrubinas:** Podem se elevar, porém raramente ultrapassam 10g/dL.<sup>13</sup>

**Albumina:** Os níveis de concentração de pré-albumina caem e permanecem baixos durante a falência hepática.<sup>13</sup>

**Glicemia:** Hiperglicemia é rara, porém, o paracetamol interfere na fita de medição da glicose, podendo apresentar uma falsa hiperglicemia.<sup>13</sup>

**Provas de função renal:** A insuficiência renal se desenvolve 2 a 4 dias após a intoxicação. Hiperfosfatemia pode ocorrer após a intoxicação, sendo um sinal de mau prognóstico.<sup>13</sup>

**Amilase:** Hiperamilasemia aparece após intoxicações com falência hepática.<sup>13</sup>

**Coagulograma:** O tempo de protrombina e o RNI podem se elevar após 24 horas de ingestão, sendo autorizado o início de profilaxia da encefalopatia quando os índices de protrombina estão 3.0 vezes acima do padrão.<sup>13</sup>

## 2.7 Tratamento

### 2.7.1 Métodos para reduzir a absorção

A lavagem gástrica diminui a absorção de paracetamol, devendo ser realizada até 2 horas após a ingestão. Em caso de co-ingestão de fármacos depressores do sistema nervoso central, indica-se a lavagem, mesmo após 2 horas.<sup>34</sup> O uso de carvão ativado também está recomendado, sua administração após 4 horas foi considerada válida por Spiller et al (2006).<sup>35</sup>

### **2.7.2 Uso do antídoto N-acetilcisteína (NAC)**

A cisteína é utilizada na formação de glutathione, que é consumido nas intoxicações por paracetamol. A reposição de cisteína com o uso de N-acetilcisteína visa dar um aporte de glutathione, evitando o acúmulo de NAPQI. A NAC também age fornecendo grupos tiol adicionais que se ligam diretamente com o metabólito reativo. Ou seja, ela elimina NAPQI e promove sua redução a paracetamol, mas não inibe sua produção.<sup>7</sup>

Em caso de suspeita de dose tóxica, já se deve iniciar a administração de NAC, não se devendo esperar as provas laboratoriais, uma vez que o início do tratamento após 15 horas de intoxicação é considerado tratamento tardio e influi no prognóstico (alguns autores consideram 8 horas como o ponto de corte para tratamento tardio<sup>6</sup>). Caso os níveis séricos não sejam tóxicos, suspende-se a NAC.<sup>13</sup>

A administração pode ser via endovenosa ou oral. Contra a administração oral pesa o fato de ser de difícil execução em grandes intoxicações ou em pacientes apresentando vômitos. Já a administração endovenosa tem um maior risco de reações adversas. Nos Estados Unidos, a via oral é a mais utilizada, já a Europa preconiza a via endovenosa.<sup>7</sup> O CIT/SC recomenda, sempre que possível, pela via endovenosa. Não tem registro de reações adversas no CIT/SC.

A prescrição endovenosa pode ser efetuada em regime de 20 horas, onde ao final o paciente terá recebido 300mg/kg. Em casos de grande ingesta, deve ser utilizado regime de 48 horas, com metade da dose do regime de 20hs.<sup>13</sup>



### **3 OBJETIVO**

O objetivo deste trabalho é analisar o perfil das intoxicações por paracetamol registradas no CIT/SC, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2006.

## **4 MÉTODO**

### **4.1 Desenho do Estudo**

Estudo descritivo, retrospectivo, transversal.

### **4.2 Local do Estudo**

O estudo foi realizado no Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina (CIT/SC). O CIT/SC é o único Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina e faz parte da Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica. A rede é composta por 31 centros, localizados em 17 estados brasileiros, sendo estes responsáveis pelos registros das intoxicações humanas no país. Localizado no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, o CIT/SC atende em regime de plantão permanente de 24 horas, durante todos os dias do ano, prestando informações na área de Toxicologia aos profissionais de saúde, às instituições hospitalares e à população em geral, principalmente do Estado de Santa Catarina.

### **4.3 Coleta de Dados**

Foram analisadas as fichas de casos registradas no banco de dados do CIT/SC (anexo 1), envolvendo o paracetamol como agente causador da ocorrência, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2006,.

O preenchimento das fichas que geraram o banco de dados foi realizado pelos plantonistas que atenderam os casos e que acompanharam a sua evolução. Todas as fichas de janeiro de 2001 a dezembro de 2006 foram levantadas e revisadas.

#### 4.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos no estudo todos os casos nos quais a categoria da ocorrência era exposição ou intoxicação por paracetamol. Foram excluídas as categorias reação adversa, diagnóstico diferencial, não intoxicação/não exposição, outra e ignorada. Para tal classificação, foi utilizada a padronização estabelecida pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX/ FIOCRUZ/Ministério da Saúde)<sup>36</sup> descrita abaixo:

- **Intoxicação:** casos em que após a exposição a um determinado tipo de produto e/ou substância química há aparecimento de alterações bioquímicas, funcionais e/ou sinais clínicos compatíveis com o quadro de intoxicação.
- **Exposição:** quando há exposição a algum tipo de produto ou substância química, mas não se evidenciam alterações bioquímicas, funcionais e/ou sinais clínicos compatíveis com um quadro de intoxicação.
- **Reação adversa:** inclui todas as situações de manifestação clínica de efeitos adversos (colaterais) de medicamentos isolados ou em associação, quando utilizados dentro dos limites da dose terapêutica proposta para os mesmos. Inclui-se aqui desde manifestações discretas (mal estar, desconforto gástrico, por exemplo) até quadros como reações idiossincrásicas graves e anafilaxia. Casos em que o paciente apresenta sintomatologia, reação prejudicial ou não esperada, provocada pelo uso de um medicamento nas doses terapêuticas normalmente utilizadas em humanos para profilaxia, diagnóstico, terapia de uma doença ou para a modificação fisiológica.
- **Diagnóstico diferencial:** casos onde é necessário afastar a possibilidade de intoxicação como responsável pela patologia que o paciente apresenta. Também se incluem aqui as situações onde há suspeita de exposição e/ou intoxicação, mas as análises toxicológicas não conseguem confirmar o diagnóstico.
- **Não Intoxicação/Não exposição:** casos em que foi excluída a possibilidade de intoxicação ou exposição.
- **Outra:** quando o tipo de ocorrência não pode ser classificado nos itens acima.
- **Ignorada:** quando o tipo de ocorrência não pôde ser identificado.

Foram estudadas as 541 fichas registradas no período, das quais 520 preencheram os critérios de inclusão e foram selecionadas.

### **3.5 Análise dos Dados**

Os dados foram levantados e cruzados através do programa de computador SACIT análise, versão 2.0. Este foi desenvolvido para o armazenamento dos dados dos atendimentos registrados pelo CIT/SC, sendo utilizado exclusivamente pelo Centro e contendo todo o seu banco de dados.

## 4 RESULTADOS

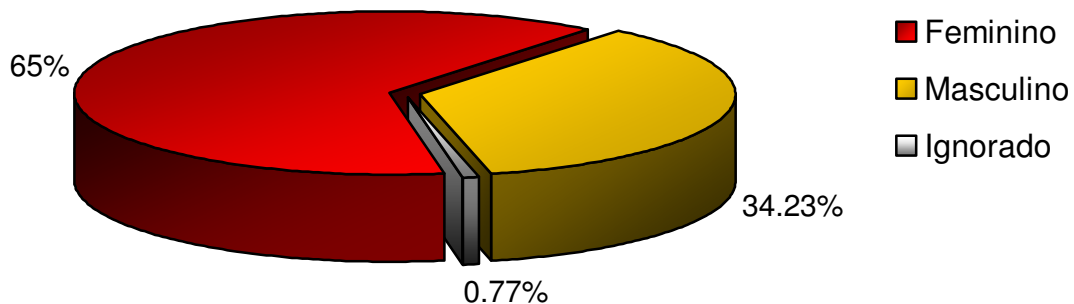
No período de estudo foram registrados 520 casos, passando de 56 atendimentos registrados no ano de 2001 (10.77% dos registros no período estudado) para 134 em 2006 (25.75% dos registros). Conforme os dados apresentados na Tabela 1, no quesito categoria da ocorrência, foram 122 (23.46%) exposições e 398 (76.54%) intoxicações. As exposições reduziram de 26 registros (46.43%) em 2001, para 12 (8.96%) em 2006. As intoxicações aumentaram de 30 (53.57%) em 2001, para 122 (91.04%) em 2006.

**Tabela 1** – Distribuição dos casos registrados no CIT/SC envolvendo intoxicações e exposições por paracetamol segundo o ano de ocorrência.

Ano	Intoxicações		Exposições		Total	
	Nº de casos	%*	Nº de casos	%*	Nº de casos	%*
<b>2001</b>	30	53.57	26	46.43	56	100.00
<b>2002</b>	41	67.21	20	32.79	61	100.00
<b>2003</b>	53	69.74	23	30.26	76	100.00
<b>2004</b>	53	69.74	23	30.26	76	100.00
<b>2005</b>	99	84.62	18	15.38	117	100.00
<b>2006</b>	122	91.04	12	8.96	134	100.00
<b>Total</b>	398	76.54	122	23.46	520	100.00

\* Percentuais referentes ao ano, exceto em Total, neste o valor é referente à soma dos anos.

Com relação ao sexo dos pacientes, foram 338 (65.00%) vítimas do sexo feminino, 178 (34.23%) do masculino e 4 (0.77%) nos quais o sexo não foi especificado. Tal observação pode ser visualizada na Figura 2.



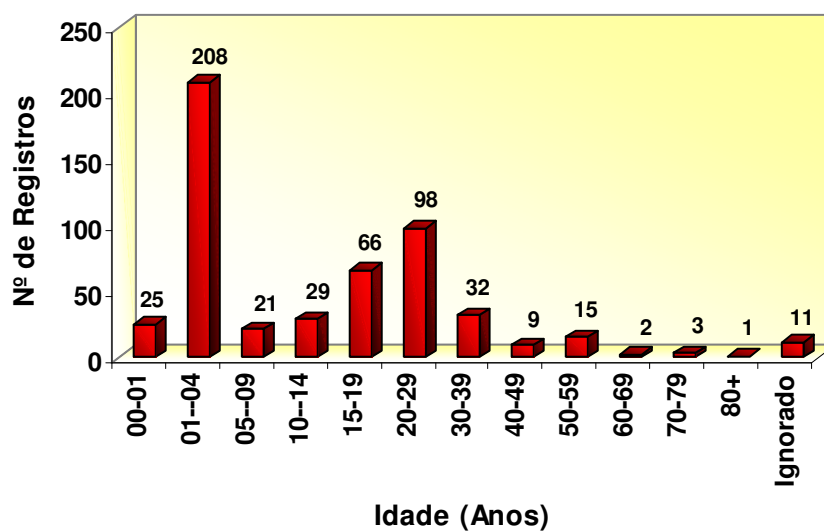
**Figura 2** – Distribuição dos casos de intoxicação ou exposição por paracetamol registrados no CIT/SC no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2006, segundo o sexo dos pacientes.

A idade dos pacientes variou de 1 mês de vida a 81 anos, A distribuição etária dos pacientes pode ser visualizada na Tabela 2 e na Figura 3. Na figura 3 verifica-se uma apresentação bimodal com relação a disposição etária dos pacientes. O primeiro pico é registrado na faixa de 01 a 04 anos, com 208 casos (40.00% do total de casos). E entre 20 e 29 anos há o segundo pico com 98 casos (18.85%). Entre 15 e 19 anos verificam-se 66 casos (12.69%); entre 30 e 39 anos, 32 (6.15%); entre 10 e 14 anos, 29 (5.58%); entre menores de 1 ano, 25 (4.81%); entre 5 e 9 anos, 21 (4.04%); entre 50 e 59 anos, 15 (2.88%); entre 40 e 49 anos, 9 (1.73%); entre 70 e 79 anos, 3 (0.58%); entre 60 e 69 anos, 2 (0.38%), e 1 (0.19%) caso em maiores de 80 anos. 11 (2.12%) registros não apresentavam a idade dos pacientes

**Tabela 2** – Distribuição de casos registrados no CIT/SC envolvendo intoxicações e exposições por paracetamol segundo a idade do paciente.

<b>Idade (anos)</b>	<b>Nº de casos</b>	<b>%</b>
< 1	25	4.81
1 – 4	208	40.00
5 – 9	21	4.04
10 – 14	29	5.58
15 – 19	66	12.69
20 – 29	98	18.85
30 – 39	32	6.15
40 – 49	9	1.73
50 – 59	15	2.88
60 – 69	2	0.38
70 – 79	3	0.58
≥ 80	1	0.19
<b>Ignorada*</b>	11	2.12
<b>Total</b>	<b>520</b>	<b>100.00</b>

\*Casos com a idade não registrada.



**Figura 3** – Distribuição de casos envolvendo intoxicações e exposições por paracetamol registrados no CIT/SC no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2006, segundo a idade do paciente.

Os dados referentes as circunstâncias das ocorrências são apresentados nas Tabela 3 e na Figura 4. Foram 230 (44.23%) acidental, 224 (43.08%) tentativas de suicídio, 28 (5.38%) erros de administração, 19 (3.65%) auto medicações, 11 (2.12%) usos terapêuticos, 4 (0.77%) usos indevidos, 2 (0.38%) abusos, 1 (0.19%) com outra causa que não as existentes no sistema e 1 (0.19%) com causa desconhecida.

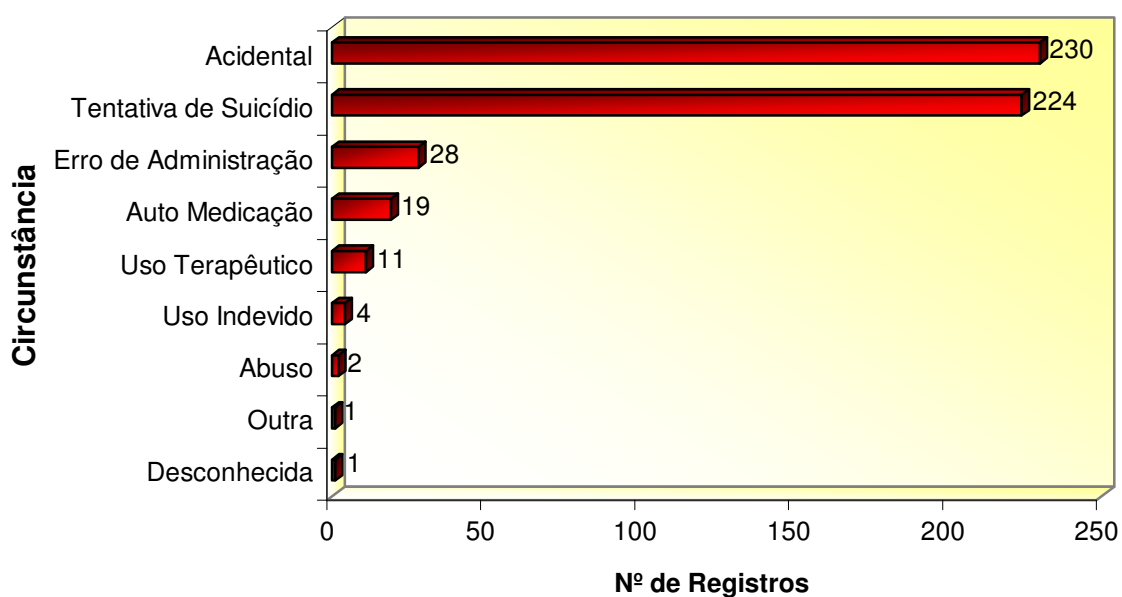


**Tabela 3** – Distribuição de casos registrados no CIT/SC envolvendo intoxicações e exposições por paracetamol segundo a circunstância da ocorrência.

<b>Circunstância da ocorrência</b>	<b>Nº de casos</b>	<b>%</b>
<b>Acidental</b>	230	44.23
<b>Tentativa de Suicídio</b>	224	43.08
<b>Erro de Administração</b>	28	5.38
<b>Auto Medicação</b>	19	3.65
<b>Uso Terapêutico</b>	11	2.12
<b>Uso Indevido</b>	4	0.77
<b>Abuso</b>	2	0.38
<b>Outra*</b>	1	0.19
<b>Desconhecida‡</b>	1	0.19
<b>Total</b>	<b>520</b>	<b>100.00</b>

\* Causa diferente das existentes no sistema

‡ Causa não informada



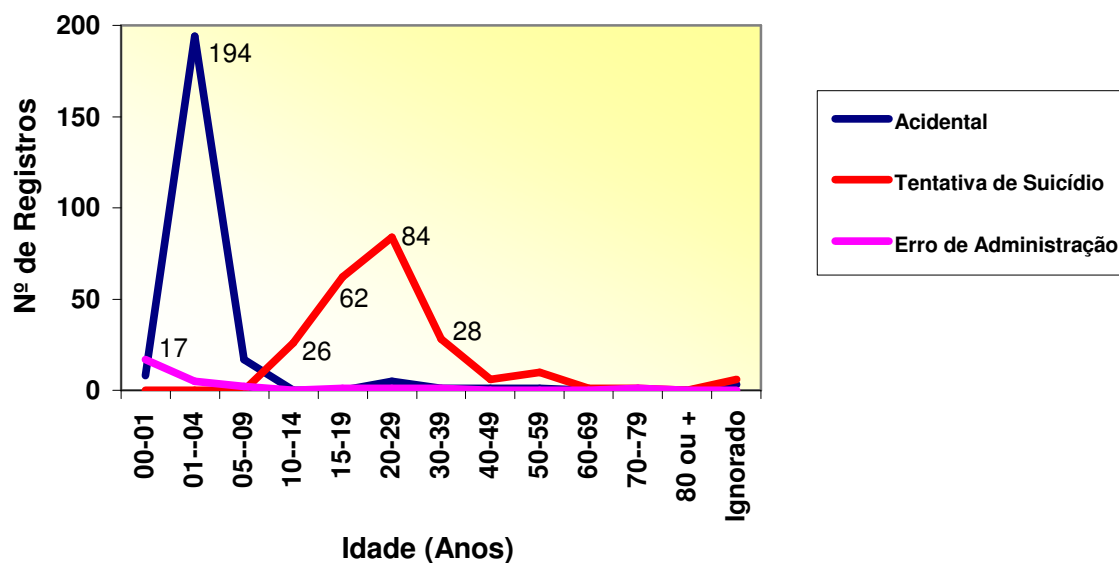
**Figura 4** – Distribuição dos casos de intoxicação e exposição registrados no CIT/SC no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2006, segundo a circunstância da ocorrência.

Cruzando-se a idade dos pacientes com a circunstância obtém-se a tabela 4 e a figura 5, verificando-se um predomínio dos acidentes individuais na faixa de 1 a 4 anos, com 194 registros, representando 93.27% dos registros em tal faixa etária, 84.35% dos acidentes individuais e 37.31% dos casos em geral. Ampliando-se a amostra para todos os pacientes com até 9 anos, estes contém 219 (95.22%) dos 230 acidentes individuais. As tentativas de suicídio passam a ser verificadas a partir dos 10 anos, com a maioria dos registros nas faixas que envolvem os intervalos de 10 a 39 anos. Nesse intervalo estão 200 das 224 tentativas de suicídio (89.29%), com destaque para a faixa dos 20 aos 29 anos, que com seus 84 casos registrados corresponde a 37.50% das tentativas de suicídio e 16.15% da casuística em estudo. Os erros de administração são observados em maior número no período que vai do nascimento até os 9 anos de vida. Nas 3 faixas envolvidas (menores de 1 ano, de 1 a 4 e de 5 a 9 anos) são verificados 24 casos, correspondendo a 85.71% dos erros de administração.

**Tabela 4** – Distribuição etária dos pacientes conforme a circunstância da ocorrência

<b>Idade</b>	<b>AI</b>	<b>TS</b>	<b>EA</b>	<b>AM</b>	<b>UT</b>	<b>UI</b>	<b>A</b>	<b>O</b>	<b>D</b>	<b>Total</b>
<b>&lt;1</b>	8	0	17	0	0	0	0	0	0	25
<b>1 – 4</b>	194	0	5	1	5	2	0	1	0	208
<b>5 – 9</b>	17	0	2	0	1	0	1	0	0	21
<b>10 – 14</b>	0	26	0	0	1	1	0	0	1	29
<b>15 – 19</b>	0	62	1	1	0	1	1	0	0	66
<b>20 – 29</b>	5	84	1	8	0	0	0	0	0	98
<b>30 – 39</b>	1	28	1	1	1	0	0	0	0	32
<b>40 – 49</b>	1	6	0	2	0	0	0	0	0	9
<b>50 – 59</b>	1	10	0	1	2	0	0	0	1	15
<b>60 – 69</b>	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2
<b>70 – 79</b>	0	1	1	1	0	0	0	0	0	3
<b>≥ 80</b>	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
<b>Ignorada*</b>	3	6	0	2	0	0	0	0	0	11
<b>Total</b>	230	224	28	18	11	4	2	1	2	520

\* Casos com a idade não registrada. AI= Acidente individual, TS = Tentativa de suicídio, EA= Erro de administração, AM= Auto medicação, UT= Uso terapêutico, UI= Uso indevido, A= Abuso, O= Outras, D= Desconhecida.



**Figura 5** – Distribuição etária dos pacientes conforme a circunstância das intoxicações ou exposições registradas no CIT/SC no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2006.

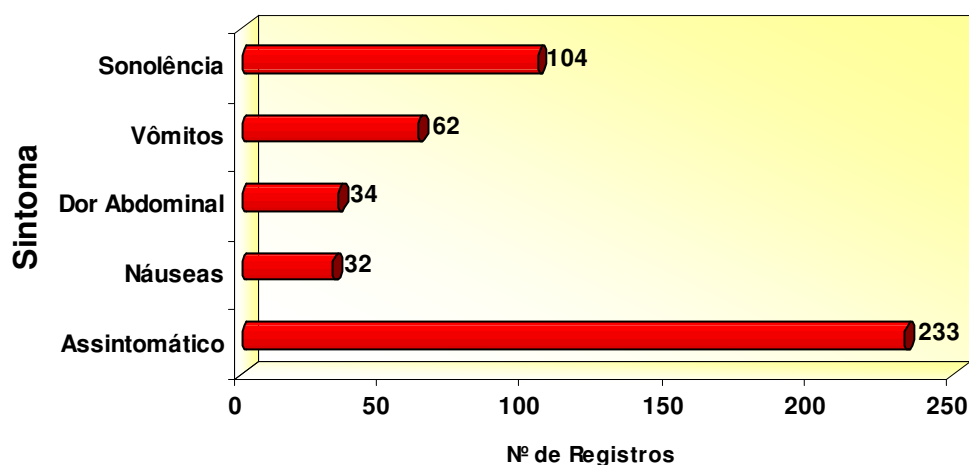
Os dados comparativos dos registros das circunstâncias da ocorrência com o sexo dos pacientes são apresentados na tabela 5. Nela verifica-se que das 230 casos acidentais, 129 (56.09%) eram mulheres, 98 (42.61%) eram homens e em 3 (1.30%) o sexo foi ignorado. Já das 224 tentativas de suicídio, 168 (75.00%) eram mulheres, 55 (24.55%) homens e 1 (0.45%) teve o sexo ignorado.

**Tabela 5** – Distribuição das circunstâncias das ocorrências conforme o sexo.

<b>Circunstância</b>	<b>Feminino</b>		<b>Masculino</b>		<b>Ignorado</b>		<b>Total</b>	
	<b>N</b>	<b>%*</b>	<b>N</b>	<b>%*</b>	<b>N</b>	<b>%*</b>	<b>N</b>	<b>%*</b>
<b>AI</b>	129	56.09	98	42.61	3	1.30	230	100.00
<b>TS</b>	168	75.00	55	24.55	1	0.45	224	100.00
<b>EA</b>	17	60.71	11	39.29	0	0.00	28	100.00
<b>AM</b>	13	68.42	6	31.58	0	0.00	19	100.00
<b>UT</b>	5	45.45	6	54.55	0	0.00	11	100.00
<b>UI</b>	2	50.00	2	50.00	0	0.00	4	100.00
<b>A</b>	2	100.00	0	0.00	0	0.00	2	100.00
<b>O</b>	1	100.00	0	0.00	0	0.00	1	100.00
<b>D</b>	1	100.00	0	0.00	0	0.00	1	100.00
<b>Total</b>	<b>338</b>	<b>65.00</b>	<b>178</b>	<b>34.23</b>	<b>4</b>	<b>0.77</b>	<b>520</b>	<b>100.00</b>

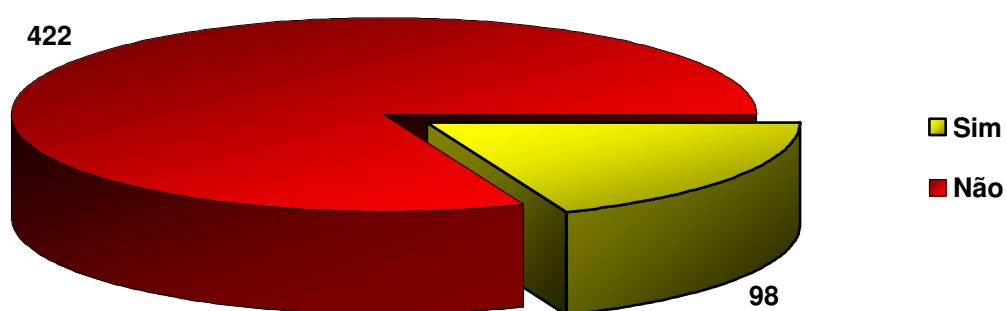
\* Percentuais referentes à circunstância, exceto em Total, neste é referente à soma das circunstâncias. N= número de registros, AI= Acidente individual, TS= Tentativa de suicídio, EA= Erro de administração, AM= Auto medicação, UT= Uso terapêutico, UI= Uso indevido, A= Abuso, O= Outra, D= Desconhecida.

Os sintomas mais relatados nas intoxicações e exposições por paracetamol registradas no CIT/SC são apresentados na Figura 6. A sonolência fez parte do quadro de 104 ocorrências, equivalendo a 20% dos casos registrados. Em seguida vêm os vômitos (62 casos, 11.92%), dores abdominais (34 casos, 6.54%) e náuseas (32 casos, 6.15%). Porém 233 pacientes não apresentaram nenhuma sintomatologia associada, o que representa 44.80% dos casos registrados.



**Figura 6** – Distribuição dos casos de intoxicações ou exposições por paracetamol registrados no CIT/SC no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2006, segundo a sintomatologia relatada.

O antídoto NAC foi empregado em 98 casos, contra 422 onde o antídoto não foi necessário, conforme visualizado na figura 7.



**Figura 7** – Distribuição das intoxicações ou exposições por paracetamol registradas no CIT/SC no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2006, segundo o uso do antídoto NAC.

Não foram observados óbitos decorrentes da ingestão de paracetamol durante o período estudado, com todos os pacientes evoluindo para cura.

## 5 DISCUSSÃO

O presente estudo analisou 520 casos de exposições ou intoxicações por paracetamol registradas no Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina (CIT/SC), no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2006.

Ao longo do período estudado, observou-se um crescimento anual importante nas intoxicações, passando de 56 registros no primeiro ano de estudo para 134 casos no último ano. Um ponto a ser considerado no aumento dos registros das intoxicações por paracetamol é o aumento geral dos atendimentos registrados no CIT/SC. Contudo, ao comparar os dados com as informações fornecidas pela página na internet do Centro ([www.cit.sc.gov.br](http://www.cit.sc.gov.br)), verifica-se que os casos registrados por paracetamol tiveram um crescimento maior que os registrados pelos medicamentos como um todo. Enquanto o paracetamol teve um crescimento de 139.29% ao se comparar o primeiro (2001) com o último ano de estudo (2006), os registros por medicamentos cresceram 102.36%.<sup>37</sup> Ayonrinde et al (2005)<sup>6</sup> em seu estudo sobre intoxicações por paracetamol e hepatotoxicidade em um período de 4 anos, na Austrália, verificou um aumento de 85% nas apresentações anuais de intoxicações por paracetamol quando comparados os números do primeiro com o último ano, não havendo um aumento populacional correspondente que justificasse tal elevação. Outros dados de literatura apontam o crescente aumento do uso indevido de paracetamol por parte da população, sendo este medicamento o principal responsável por falência hepática fulminante no mundo ocidental.<sup>4, 8</sup>

Silva (2003),<sup>38</sup> em uma análise do perfil epidemiológico das exposições/intoxicações por medicamentos registradas no CIT/SC verificou o predomínio do sexo feminino, com 63,7% dos casos. O mesmo também é verificado por Bortolletto (1999),<sup>2</sup> ao estudar o impacto dos medicamentos nas intoxicações humanas no Brasil através dos dados coletados da Rede Nacional de Centros de Controle de Intoxicações, verificando que 63% das intoxicações medicamentosas ocorreram em mulheres. O presente trabalho corrobora com tais dados, tendo em vista que, dentre as exposições/intoxicações por paracetamol, 338 (65%) casos envolviam vítimas do sexo feminino.

A apresentação dos registros por faixa etária possui uma distribuição marcante ao se observar a figura 3, visualizando-se um caráter bimodal na curva do número de registros. Verifica-se um primeiro pico na faixa de 1 a 4 anos, com 208 casos (40.00% do total dos

casos, 59.60% dos casos envolvendo apenas menores de 14 anos), seguido por uma diminuição dos casos até um segundo momento de crescimento, que se inicia na faixa dos 10 aos 14 anos, ampliando-se dos 15 aos 19 anos e atingindo um segundo pico na faixa dos 20 aos 29 anos, com 98 casos (18.85% do total de casos), para então voltar declinar. Distribuição semelhante foi observada por Bortolletto (1999),<sup>2</sup> que verificou que crianças menores de 5 anos (33%) e adultos de 20 a 29 anos (19%) constituíram as faixas etárias mais acometidas pelas intoxicações por medicamentos.

Ao se analisar o primeiro pico, vê-se que tais valores estão de acordo com o trabalho de Ankgalakuditi (2006),<sup>10</sup> que ao longo de 3 anos estudou a distribuição etária dos casos de exposição/intoxicação por paracetamol em crianças, dividindo-as de acordo com a idade em menores de 6 anos, de 6 a 12 anos e de 13 a 17 anos. Um maior número de atendimentos às crianças menores de 6 anos é verificado, correspondendo a 75.9% de sua amostra, com importante diminuição dos atendimentos na faixa de 6 a 12 anos (3.4% da amostra) e novo crescimento no número de casos nas maiores de 13 anos (20.7%). Dados semelhantes são apontados por Falcão (2004)<sup>39</sup> ao analisar o perfil epidemiológico das intoxicações por medicamentos em crianças de zero a 14 anos registradas no CIT/SC, o qual constatou 65.65% dos registros nas crianças de 1 a 4 anos.

Com relação ao segundo pico, observado na faixa entre 20 e 29 anos, dados da literatura apontam um maior número de casos em faixas etárias semelhantes às observadas. Schmidt (2005),<sup>5</sup> em um estudo de mais de 10 anos na Dinamarca, apontou um predomínio nas intoxicações por paracetamol em adultos na faixa de 20 a 24 anos. Townsend et al (2001),<sup>9</sup> ao avaliar diferentes medicações envolvidas em intoxicações no Reino Unido, apontou o adulto jovem como o paciente típico das intoxicações por paracetamol. Já Novack et al (2005)<sup>40</sup> encontraram 24.8 anos como média de idade dos pacientes intoxicados por paracetamol. De tal forma que os valores registrados no presente estudo estão de acordo com a literatura mundial.

As circunstâncias da ocorrência são atribuídas principalmente às causas acidentais (44.23%) e às tentativas de suicídio (43.08%), que juntas perfazem 87.31% da casuística. Tal constatação também é feita por Bortolletto (1999),<sup>2</sup> em que 44% das intoxicações medicamentosas foram registradas como tentativas de suicídio e 40% acidentais, juntas sendo responsáveis 84% dos casos.

Os acidentes individuais apresentaram-se principalmente na faixa etária de 1 a 4 anos (194 dos 230 casos ou 84.35%), respondendo por 93.27% dos registros nesta faixa. Resultados semelhantes foram apresentados por Angalakuditi et al (2006),<sup>10</sup> em que 86.4%



dos acidentes individuais ocorreram em menores de 6 anos, sendo tais acidentes os responsáveis por 92.2% dos casos nesta faixa etária. O maior número de acidentes individuais na faixa de até 6 anos é atribuído ao fato de ser durante esse período que as crianças começam a desenvolver suas habilidades motoras, permitindo uma maior mobilidade e o alcance de substâncias potencialmente tóxicas. Associado a isso, tem-se uma atividade excessiva de levar a mão a boca, a curiosidade inata das crianças, a falta da capacidade de julgamento e a incapacidade de ler.<sup>41</sup> Outro dado importante é um possível papel das formas atrativas de muitos medicamentos destinados às crianças, como a coloração ou o sabor, que também poderiam ser responsáveis por muitos desses casos.

Com relação ao sexo dos pacientes registrados como acidentes individuais, o feminino corresponde a 56.09% dos casos contra 42.61% masculinos. Como 95.22% dos acidentes individuais ocorrem em crianças com até nove anos, tal diferença com relação ao sexo dos pacientes não possui justificativas, uma vez que, segundo dados do Censo 2.000, a população de Santa Catarina é composta por 50.2% do sexo feminino e 49.8% do sexo masculino.<sup>42</sup> Falcão (2004),<sup>39</sup> em sua análise das intoxicações medicamentosas registradas no CIT/SC em crianças menores de 14 anos, apresentou valores próximos dos encontrados (54% feminino, 45% masculino), porém, seu trabalho envolveu todas as intoxicações. Quando excluídas as tentativas de suicídio seus percentuais se assemelham (50.6% feminino, 48.5% masculino). Além deste, outros trabalhos envolvendo intoxicações involuntárias por paracetamol ou outros medicamentos em crianças apresentam uma distribuição muito próxima ou mesmo igualitária com relação ao sexo dos pacientes<sup>10, 43, 44</sup>.

Os erros de administração também foram mais comuns entre 0 e 9 anos, com 85.71% deles ocorrendo nesse período, quando a criança é dependente de seus pais ou responsáveis. Chama a atenção neste estudo o percentual (68%) de exposições/intoxicações por erro de administração em menores de um ano. Tais erros costumam ocorrer em virtude da incapacidade de compreender as orientações, geralmente associadas a um baixo nível socioeconômico-cultural, por parte do paciente ou de seu acompanhante (geralmente a mãe) ou por erros da parte do médico, como letra ilegível, uso de símbolos e abreviações, dentre outros.<sup>45</sup>

Não há registros de tentativas de suicídio em pacientes de até 9 anos. Angalakuditi et al (2006)<sup>10</sup> não encontrou tentativas de suicídio em pacientes mais jovens, sendo inexistentes tais vítimas até os 12 anos de idade. Porém, Shafii (1992)<sup>46</sup> afirmou que os relatos de comportamento suicida e suicídios em pré-escolares estão aumentando, cabendo atenção por parte dos médicos e demais membros das equipes de saúde.

O aparecimento das tentativas de suicídio se dá após os 10 anos e é o responsável pelo início do segundo pico de casos registrados envolvendo paracetamol com relação à faixa etária, em que 26 dos 29 registros (89.66%) entre 10 e 14 anos tem sua circunstância atribuída a tentativa de suicídio. Lifshitz (2002)<sup>47</sup>, ao estudar as auto-intoxicações em jovens israelenses entre 1990 e 1998 registrou 324 casos de tentativas de suicídio com medicamentos, todos entre 12 e 18 anos, numa média de  $14.8 \pm 1.5$  anos, o que evidencia o início das tentativas de suicídio com medicamentos com o início da juventude. Nesse trabalho chamam a atenção os grandes índices de depressão transitória (88.2%), solidão (83.6%) e estresse (65%) apontados pelos pacientes, além de desordens familiares (65%) e decepções amorosas (25%).

O aumento no número de auto-intoxicações intencionais com o aumento da idade, seguido de um pico e posterior declínio do número de casos, é verificado por outros pesquisadores, como o de Ayonrinde et al (2005),<sup>6</sup> que analisaram os casos de uma determinada região da Austrália, com a maioria dos registros envolvendo pacientes entre 11 e 50 anos, pico na faixa de 21 a 30 anos e 95.2% dos casos sendo tentativas de suicídio. Dados semelhantes são apresentados por Camidge et al (2003)<sup>48</sup>, que encontrou um pico na faixa de 15 a 24 anos nas auto-intoxicações registradas no Reino Unido. No Brasil, Bortoletto (1999)<sup>2</sup> encontrou suicídios a partir do 10 anos, com apresentação máxima entre 20 e 29 anos. O presente trabalho apresenta dados condizentes com a literatura, com 89.29% das tentativas de suicídio (200 de 224) ocorrendo entre 10 e 39 anos, principalmente na faixa de 20 e 29 anos (84 tentativas – 37.50%).

Bortoletto (1999)<sup>2</sup> encontrou o sexo feminino como maioria nas tentativas de suicídio com medicamentos no Brasil. O mesmo foi verificado por Schimidt (2004)<sup>5</sup>, ao avaliar tentativas de suicídio por paracetamol na Dinamarca, onde pacientes femininos foram 63%. Ayonrinde et al (2005)<sup>6</sup> verificou 74% de femininos na Austrália. Na Malásia, Zain et al (2006)<sup>49</sup> verificou 71.5% de vítimas do sexo feminino, valor semelhante ao constatado em Israel, onde Novack et al (2005)<sup>40</sup> verificou o sexo feminino em 71.3% dos registros. O presente estudo encontrou resultados semelhantes aos da literatura, em que a participação feminina é responsável por 75% dos registros (168 de 224 casos) nas tentativas de suicídio com paracetamol.

Em relação à sintomatologia, este trabalho buscou verificar os sinais e sintomas que mais constavam nos registros. Porém, muitas vezes o quadro apresentado pelo paciente é decorrente de compostos co-ingrididos, e não do paracetamol propriamente dito. Isso pode ser

visto nos casos de paracetamol em formulações, uso conjunto de álcool, benzodiazepínicos ou antidepressivos<sup>6</sup>.

Neste estudo, verificou-se que o sintoma mais relatado nos registros é a sonolência (104 registros, 20% dos pacientes). Este não faz parte do quadro inicial das intoxicações com paracetamol,<sup>4</sup> mas facilmente pode decorrer de anti-histamínicos presentes nas formulações, abuso de álcool, benzodiazepínicos ou antidepressivos.<sup>50</sup> Dentre os sintomas iniciais decorrentes do paracetamol, constavam nos registros 34 casos com dor abdominal (6.54% dos pacientes), 32 casos com náuseas (6.16% dos pacientes) e 62 casos com vômitos (12.31%). Hon et al (2005)<sup>43</sup>, estudando 161 intoxicações com paracetamol, intencionais ou não, em crianças de Hong Kong, observou 15 casos com sonolência (9.32% da amostra), 15 casos com dor ou desconforto abdominal (9.32% da amostra), 6 casos com náuseas (3.73% da amostra), 28 casos com vômitos (17.39% da amostra), além de 8 casos de confusão mental. Ayonrinde et al (2005)<sup>6</sup> verifica 35% dos casos com náuseas e/ou vômitos, 9% com dor abdominal e 24% com sonolência.

Entre tanto, grande destaque se faz necessário ao número de pacientes assintomáticos (233 registros, 44.81% dos casos). Hon et al (2005)<sup>43</sup> verificou que os assintomáticos correspondem a 55.28% de sua amostra, principalmente nos pacientes com intoxicações não intencionais. Já Ayonrinde et al (2005)<sup>6</sup> verifica 29% de assintomáticos em sua casuística. Tais dados condizem com a apresentação inicial das intoxicações com paracetamol, onde, em um quadro inicial, o paciente pode apresentar-se assintomático.<sup>4, 13</sup> Cabe a equipe de saúde prestar o devido atendimento e despender a atenção necessária visando o diagnóstico de intoxicações com paracetamol e a adequada conduta, para assim evitar maiores complicações.

Visando o adequado tratamento das intoxicações por paracetamol, o antídoto *N*-acetilcisteína (NAC) foi prescrito em 98 dos casos registrados, perfazendo 18.85% da amostra. Novack et al (2005)<sup>40</sup> apresenta um uso maior de NAC em suas casuísticas, onde 72.3% dos pacientes receberam NAC. Porém, critica a forma pela qual a decisão do uso ou não do antídoto foi tomada, uma vez que apenas 8% dos casos atingiram níveis elevados para o nomograma padrão. Já na Dinamarca todos os casos diagnosticados ou suspeitos de intoxicação com paracetamol são tratados com NAC no regime de 20 horas<sup>5</sup>. Tal conduta é passível de críticas, uma vez que o uso da NAC envolve riscos para o paciente, já que se trata de uma medicação com possíveis reações adversas. A clínica e as provas laboratoriais devem ser avaliadas, sem retardar o início do tratamento na espera de exames confirmatórios. Cada paciente deve ser analisado individualmente pesando-se os riscos e os benefícios da

administração de NAC.<sup>7,51</sup> e é dessa forma que o CIT/SC age durante as orientações prestadas em seus atendimentos.

Durante o período de estudo não foram verificados óbitos causados pela intoxicação com paracetamol. O mesmo não ocorre no Reino Unido e nos Estados Unidos. Hawton et al (1996)<sup>52</sup>, em sua análise da problemática inglesa nas intoxicações com paracetamol, verificou 150 óbitos atribuídos ao paracetamol, principalmente em tentativas de suicídio. Já Watson et al (2004)<sup>53</sup>, analisando os dados das intoxicações no ano de 2003 no banco de dados do American Association of Poison Control Centers, verificou 62 óbitos com o paracetamol como único agente da intoxicação, 52 óbitos quando ingerido junto com outro medicamento e 100 óbitos quando em composições, usualmente contendo um opióide. Assim sendo, a ausência de óbitos no presente trabalho pode ser em decorrência da menor casuística, uma vez que ao longo dos 6 anos de estudo foram registrados 520 casos, contra os cerca de 70.000 casos anuais registrados no Reino Unido<sup>52</sup>.

Novack et al (2005)<sup>40</sup> aponta uma outra causa para a ausência de óbitos em seu estudo, esta seria atribuída a uma presumível ingesta de menor quantidade de paracetamol nas *overdoses* registradas em Israel quando comparadas com as verificadas na Inglaterra, além de uma intenção suicida menor por parte dos pacientes que fazem uso de paracetamol na tentativa de auto-extermínio. Este estudo não tem por objetivo avaliar a dose e a intenção de suicídio dos casos registrados, de tal forma que tais dados não foram coletados, impossibilitando atribuir a uma menor dose ou a uma menor intenção suicida o fato de não terem sido verificados óbitos no período.

Como os registros de casos crescem ano após anos, é necessário lançar mão de medidas preventivas que visem diminuir ou ao menos estagnar o número de intoxicações com paracetamol. Uma forma de atuação é dificultar o acesso a grandes quantidades do medicamento. No Reino Unido, no qual as intoxicações com paracetamol são um problema de saúde pública, foi introduzida uma modificação na legislação no ano de 1998. Tal lei limita a venda de paracetamol e salicilatos nas farmácias a 32 comprimidos e nos demais estabelecimentos (supermercados, conveniências) de 24 a 16 comprimidos<sup>54</sup>. Analisando de 2 anos antes do início da lei até 4 anos após a mesma, Hawton et al (2004)<sup>54</sup> verificou uma diminuição de 22% nos óbitos envolvendo paracetamol ou salicilatos, com as grandes *overdoses* por paracetamol caindo para 20% das intoxicações pelo medicamento. Contudo, Greene et al (2006)<sup>55</sup> salienta a necessidade de fiscalização do cumprimento da lei, pois seu estudo aponta que 46% dos pacientes que ingeriram doses tóxicas de paracetamol obtiveram a

medicação através da contravenção da lei de 1998, cabendo ao Estado fiscalizar o cumprimento da mesma por parte dos estabelecimentos.

Medidas educativas seriam outra forma de evitar as intoxicações. Gilbertson et al (1996)<sup>56</sup> avaliou o acesso, uso e o conhecimento das conseqüências tóxicas do paracetamol em 1.147 adolescentes americanos e britânicos. Verificou que apesar de 90% deles terem conhecimento da letalidade, a grande maioria superestimou a dose tóxica e compreende pouco os efeitos colaterais. Ao final, concluiu que a inclusão das medicações vendidas sem prescrição médica nos programas escolares de educação sobre drogas, associada a um estreito controle no acesso ao paracetamol, poderiam ajudar a reduzir o problema de auto-intoxicações em adolescentes.

Além de restringir o acesso e informar a população, outro local de ação seria a prevenção dos acidentes individuais envolvendo crianças, uma vez que estas representaram 37.31% das intoxicações com paracetamol deste estudo. Tramitam no Congresso Nacional os projetos de lei PL 4841-A/94 e PL 530/2003 que visam modificar as embalagens de produtos domésticos e medicamentos que oferecem risco potencial as crianças, porém tais projeto estão arquivados na mesa. Eles visam à obrigatoriedade da “embalagem especial de proteção à criança” (EEPC), buscando a diminuição dos acidentes individuais nos primeiros anos de vida.<sup>57</sup> Alguns laboratórios já adotam o uso de embalagens seguras, porém falta a aprovação por parte do poder legislativo e posterior sanção presidencial para que a lei entre em vigor. Prova de sua eficácia foi a verificação de que tais embalagens reduziram as intoxicações em crianças menores de 5 anos nos Estados Unidos nos últimos 30 anos, evitando cerca de 200 mil casos de intoxicação acidental em apenas um ano.<sup>58</sup> De tal modo que essa lei seria uma boa forma de prevenir os acidentes individuais com medicamentos também no Brasil.

## 6 CONCLUSÕES

1. O número de registros no CIT/SC de intoxicação com paracetamol vem aumentando ano a ano.
2. As faixas etária mais envolvidas são as crianças de 1 a 4 anos, seguida dos adultos jovens de 20 a 29 anos.
3. As principais circunstâncias são os acidentes individuais, em crianças, e as tentativas de suicídio, em adultos jovens, seguidos dos erros de administração em menores de um ano e auto-medicação em adultos jovens.
4. O sexo feminino predomina, principalmente nas tentativas de suicídio.
5. Predominaram os casos assintomáticos e as intoxicações leves a moderadas.
6. Não foram registrados óbitos no período estudado.
7. Orientações adequadas e medidas preventivas, como restrição na quantidade de medicamento adquirida, menor concentração por frascos, embalagens seguras, atenção farmacêutica, prescrição legível, se fazem necessárias para conter o constante aumento no registro de intoxicações com paracetamol.

## 7 REFERÊNCIAS

- 1      Gandolfi EA, MGG. Eventos toxicológicos relacionados a medicamentos no Estado de São Paulo. *Revista de Saúde Pública*. 2006;40(6).
- 2      Bortoletto MEB, R. Impacto dos Medicamentos nas Intoxicações Humanas no Brasil. *Cad. Saúde Pública*, 15(4), 859-869, out-dez,1999.
- 3      Goodman LSG, Harman JG, Limbird LE. As bases farmacologicas da terapeutica. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. 1436p.
- 4      Andrade Filho DAC, Dias MB. Toxicologia na prática clínica. Belo Horizonte: Folium, 2001. 351p.
- 5      Schmidt LE. Age and paracetamol self-poisoning. *Gut*. 2005 May;54(5):686-90.
- 6      Ayonrinde OT, Phelps GJ, Hurley JC, Ayonrinde OA. Paracetamol overdose and hepatotoxicity at a regional Australian hospital: a 4-year experience. *Internal medicine journal*. 2005 Nov;35(11):655-60.
- 7      Jones AL. Mechanism of action and value of N-acetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. *Journal of toxicology*. 1998;36(4):277-85.
- 8      Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Annals of internal medicine*. 2002 Dec 17;137(12):947-54.
- 9      Townsend E, Hawton K, Harriss L, Bale E, Bond A. Substances used in deliberate self-poisoning 1985-1997: trends and associations with age, gender, repetition and suicide intent. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2001 May;36(5):228-34.
- 10     Angalakuditi MV, Coley KC, Krenzelok EP. Children's acetaminophen exposures reported to a regional poison control center. *Am J Health Syst Pharm*. 2006 Feb 15;63(4):323-6.
- 11     Raffa RB, Codd EE. Lack of binding of acetaminophen to 5-HT receptor or uptake sites (or eleven other binding/uptake assays). *Life sciences*. 1996;59(2):PL37-40.
- 12     Kis B, Snipes JA, Busija DW. Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2005 Oct;315(1):1-7.
- 13     Acetaminophen. In: Micrimedex Healthcare Series. Endereço: [www.200.179.60.198/mdncgi.ene](http://www.200.179.60.198/mdncgi.ene). Login: ufsc09903. Acessado em: 5 de novembro de 2006.

- 14 Nelson SD. Metabolic activation and drug toxicity. *Journal of medicinal chemistry*. 1982 Jul;25(7):753-65.
- 15 Davies NM, Good RL, Roupe KA, Yanez JA. Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error?--Not as easy as 1, 2, 3. *J Pharm Pharm Sci*. 2004 Jul 9;7(2):217-26.
- 16 Hogestatt ED, Jonsson BA, Ermund A, Andersson DA, Bjork H, Alexander JP, et al. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *The Journal of biological chemistry*. 2005 Sep 9;280(36):31405-12.
- 17 Lucas R, Warner TD, Vojnovic I, Mitchell JA. Cellular mechanisms of acetaminophen: role of cyclo-oxygenase. *Faseb J*. 2005 Apr;19(6):635-7.
- 18 Shinoda S, Aoyama T, Aoyama Y, Tomioka S, Matsumoto Y, Ohe Y. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in Japanese patients with chronic pain. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2007 Jan;30(1):157-61.
- 19 Grattan T, Hickman R, Darby-Dowman A, Hayward M, Boyce M, Warrington S. A five way crossover human volunteer study to compare the pharmacokinetics of paracetamol following oral administration of two commercially available paracetamol tablets and three development tablets containing paracetamol in combination with sodium bicarbonate or calcium carbonate. *Eur J Pharm Biopharm*. 2000 May;49(3):225-9.
- 20 Wilkes JM, Clark LE, Herrera JL. Acetaminophen overdose in pregnancy. *Southern medical journal*. 2005 Nov;98(11):1118-22.
- 21 Guo GL, Moffit JS, Nicol CJ, Ward JM, Aleksunes LA, Slitt AL, et al. Enhanced acetaminophen toxicity by activation of the pregnane X receptor. *Toxicol Sci*. 2004 Dec;82(2):374-80.
- 22 Gonzalez FJ. Role of cytochromes P450 in chemical toxicity and oxidative stress: studies with CYP2E1. *Mutation research*. 2005 Jan 6;569(1-2):101-10.
- 23 Mutlib AE, Goosen TC, Bauman JN, Williams JA, Kulkarni S, Kostrubsky S. Kinetics of acetaminophen glucuronidation by UDP-glucuronosyltransferases 1A1, 1A6, 1A9 and 2B15. Potential implications in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Chemical research in toxicology*. 2006 May;19(5):701-9.
- 24 Kiang TK, Ensom MH, Chang TK. UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. *Pharmacology & therapeutics*. 2005 Apr;106(1):97-132.
- 25 Nagar S, Walther S, Blanchard RL. Sulfotransferase (SULT) 1A1 polymorphic variants \*1, \*2, and \*3 are associated with altered enzymatic activity, cellular phenotype, and protein degradation. *Molecular pharmacology*. 2006 Jun;69(6):2084-92.
- 26 Coughtrie MW, Johnston LE. Interactions between dietary chemicals and human sulfotransferases-molecular mechanisms and clinical significance. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2001 Apr;29(4 Pt 2):522-8.



- 27 Bergman K, Muller L, Teigen SW. Series: current issues in mutagenesis and carcinogenesis, No. 65. The genotoxicity and carcinogenicity of paracetamol: a regulatory (re)view. *Mutation research*. 1996 Feb 1;349(2):263-88.
- 28 James LP, Mayeux PR, Hinson JA. Acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2003 Dec;31(12):1499-506.
- 29 Dahlin DC, Miwa GT, Lu AY, Nelson SD. N-acetyl-p-benzoquinone imine: a cytochrome P-450-mediated oxidation product of acetaminophen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1984 Mar;81(5):1327-31.
- 30 Albano E, Rundgren M, Harvison PJ, Nelson SD, Moldeus P. Mechanisms of N-acetyl-p-benzoquinone imine cytotoxicity. *Molecular pharmacology*. 1985 Sep;28(3):306-11.
- 31 Trumper L, Coux G, Elias MM. Effect of acetaminophen on Na(+), K(+) ATPase and alkaline phosphatase on plasma membranes of renal proximal tubules. *Toxicology and applied pharmacology*. 2000 Apr 15;164(2):143-8.
- 32 Baudouin SV, Howdle P, O'Grady JG, Webster NR. Acute lung injury in fulminant hepatic failure following paracetamol poisoning. *Thorax*. 1995 Apr;50(4):399-402.
- 33 Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics*. 2001 Oct;108(4):1020-4.
- 34 Vale JA, Proudfoot AT. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet*. 1995 Aug 26;346(8974):547-52.
- 35 Spiller HA, Winter ML, Klein-Schwartz W, Bangh SA. Efficacy of activated charcoal administered more than four hours after acetaminophen overdose. *The Journal of emergency medicine*. 2006 Jan;30(1):1-5.
- 36 Tóxic-Farmacológica FOCCdITeCSNdI. Manual de preenchimento da ficha de notificação e de atendimento. Centro de Assistência Toxicológica. Rio de Janeiro 2001.
- 37 Estatísticas anuais do CIT/SC. In: CIT/SC. Endereço: [http://www.cit.sc.gov.br/estatistica\\_anual.php](http://www.cit.sc.gov.br/estatistica_anual.php). Acessado em 20 de fevereiro de 2007.
- 38 Silva CGP, Anselmo MA. Universidade Federal de Santa Catarina. Perfil epidemiológico das exposições a medicamentos atendidas pelo Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina-CIT/SC (1995-2002). Florianópolis, 2003. 50 f.Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade Federal de Santa Catarina. Curso de Medicina. Departamento de Saúde Pública.
- 39 Falcão CCP, Anselmo MA. Universidade Federal de Santa Catarina. Perfil epidemiológico das intoxicações por medicamentos em crianças de zero a 14 anos registradas no Centro de Intoxicações Toxicológicas de Santa Catarina-CIT/SC. Florianópolis, 2004. 62 f.Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade Federal de Santa Catarina. Curso de Medicina. Departamento de Saúde Pública.

- 40 Novack V, Jotkowitz AB, Delgado J, Shleyfer E, Barski L, Porath A. Deliberate self-poisoning with acetaminophen: a comparison with other medications. *European journal of internal medicine*. 2005 Dec;16(8):585-9.
- 41 Krenzelok EP. The use of poison prevention and education strategies to enhance the awareness of the poison information center and to prevent accidental pediatric poisonings. *Journal of toxicology*. 1995;33(6):663-7.
- 42 Censo 200. In: IBGE. Endereço: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/universo.php?tipo=31&pagina\\_atual=1&uf=42&letra=A](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/universo.php?tipo=31&pagina_atual=1&uf=42&letra=A). Acessado em dezembro de 2006.
- 43 Hon KL, Ho JK, Leung TF, Wong Y, Nelson EA, Fok TF. Review of children hospitalised for ingestion and poisoning at a tertiary centre. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2005 Jun;34(5):356-61.
- 44 Ng KC. Paracetamol ingestions at the Children's Emergency Department--a three year series. *Singapore medical journal*. 2003 Feb;44(2):79-83.
- 45 Sano PY, Masotti RR, Santos AAC dos et al. Avaliação do nível de compreensão da prescrição pediátrica. *J. Pediatr. (Rio de J.)*, mar./abr. 2002, vol.78, no.2, p.140-145.
- 46 Shaffi M SSCmadpodISM, Shafii SL. Clinical guide to depression in children and adolescents. Washington: American psychiatric press, 1992. p. 3-42.
- 47 Lifshitz M, Gavrilov V. Deliberate self-poisoning in adolescents. *Isr Med Assoc J*. 2002 Apr;4(4):252-4.
- 48 Camidge DR, Wood RJ, Bateman DN. The epidemiology of self-poisoning in the UK. *British journal of clinical pharmacology*. 2003 Dec;56(6):613-9.
- 49 Mohd Zain Z, Fathelrahman AI, Ab Rahman AF. Characteristics and outcomes of paracetamol poisoning cases at a general hospital in Northern Malaysia. *Singapore medical journal*. 2006 Feb;47(2):134-7.
- 50 Dicionário especialidades farmacêuticas: DEF 2004/05. 33. ed Rio de Janeiro: Jornal Brasileiro de Medicina
- 51 Prescott L. Oral or intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen poisoning? *Annals of emergency medicine*. 2005 Apr;45(4):409-13.
- 52 Hawton K, Ware C, Mistry H, Hewitt J, Kingsbury S, Roberts D, et al. Paracetamol self-poisoning. Characteristics, prevention and harm reduction. *Br J Psychiatry*. 1996 Jan;168(1):43-8.
- 53 Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Jr., Youniss J, Reid N, et al. 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *The American journal of emergency medicine*. 2004 Sep;22(5):335-404.

- 54 Hawton K, Simkin S, Deeks J, Cooper J, Johnston A, Waters K, et al. UK legislation on analgesic packs: before and after study of long term effect on poisonings. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004 Nov 6;329(7474):1076.
- 55 Greene SL, Dargan PI, Leman P, Jones AL. Paracetamol availability and recent changes in paracetamol poisoning: is the 1998 legislation limiting availability of paracetamol being followed? *Postgraduate medical journal*. 2006 Aug;82(970):520-3.
- 56 Gilbertson RJ, Harris E, Pandey SK, Kelly P, Myers W. Paracetamol use, availability, and knowledge of toxicity among British and American adolescents. *Archives of disease in childhood*. 1996 Sep;75(3):194-8.
- 57 Projeto de Lei. In: Câmara dos Deputados Federais. Endereço: <http://www2.camara.gov.br/proposicoes>. Acessado em 20 de março de 2007.
- 58 Guia de Medicamentos CREMESP. In: ACO. Endereço: [http://www.ubcbrasil.org.br/public/guia\\_medicamentos.txt](http://www.ubcbrasil.org.br/public/guia_medicamentos.txt). Acessado em 20 de março de 2007.

## **NORMAS ADOTADAS**

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão de Curso de Graduação em Medicina, aprovado em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de novembro de 2005.